Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Haffner

Vergleichende Fällungsversuche an biologisch wirksamen Stickstoffverbindungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erna Tränkle
aus Tübingen

1939

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Für die erfolgreiche Synthese von Heilmitteln wie für die Erforschung des Wirkungsmechanismus der Pharmaka ist die Erkenntnis von dem Zusammenhang der chemischen Konstitution und der biologischen Wirkung von grundlegender Bedeutung. Leider wissen wir über die für die Auslösung der biologischen Wirkung verantwortliche chemische Grundreaktion im Organismus („chemischer Primäreffekt") bisher nur in wenigen einfachen Fällen Bescheid, wie z. B. bei der Einwirkung kalkfällender Anionen, der Kohlenoxydvergiftung, der Oxydationslähmung durch Blausäure.

In anderen Fällen, wie z. B. bei den lipoidlöslichen Narkotika, den curareartig wirkenden Ammoniumbasen, sind uns wenigstens die chemischen beziehungsweise chemisch-physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe bekannt, welche für die Wirksamkeit entscheidend sind.

Was zur vollen Aufklärung des chemischen Primäreffektes in diesen Fällen noch fehlt, ist die Kenntnis des biologischen Substrates, mit dem oder an dem die Stoffe in Reaktion treten. In anderen Fällen ist, wie dies übrigens auch bei rein chemischen Reaktionen noch häufig vorkommt, nur die Reaktionsfähigkeit von Stoffen festgestellt, die für ihre biologische Wirkung wesentlich ist, ohne daß wir im einzelnen schon über die chemischen Konstitutionsbedingungen, die für diese Reaktionsfähigkeit maßgebend sind, in vollem Umfang unterrichtet sind. Dies gilt z. B. für viele Alkaloide, deren biologische Wirkung (man darf das aus qualitativ gleichartiger Wirkung einfacher organischer Kationen schließen) grundsätzlich an ihrer auf ihrem Stickstoffgehalt beruhender Basennatur hängt, hingegen muß die Spezifität ihrer biologischen Reaktionsfähigkeit auf die Besonderheit ihres Gesamtmoleküls oder auch bestimmter Gruppen im Molekül bezogen werden.

Mangels unserer Kenntnis der in Betracht kommenden bio-

logischen Wirkungssubstrate ist versucht worden, durch Modellversuche in vitro diese besondere Reaktionseigenschaft solcher Stoffe zu erfassen. So konnte Labes Beziehungen feststellen zwischen der biologischen Wirkung und einer Reaktion mit Phenolen in vitro. Von Haffner wurde auf die Parallelität der analeptischen Wirksamkeit alkylierter Stickstoffverbindungen und ihrer Fällbarkeit durch Tannin und Quecksilberkaliumjodid hingewiesen. In weiterer Verfolgung dieser Beobachtungen wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, für eine Reihe einfacher Amine, deren biologisches Verhalten einigermaßen bekannt ist, quantitativ vergleichende Feststellungen über die Stärke ihrer Fällbarkeit zu machen. Da die Fällungsreaktionen vom Chemiker in der Regel nur für qualitative Zwecke benutzt werden, fehlen solche Feststellungen bisher fast vollkommen.

Versuchsanordnung:

Die zu untersuchenden Substanzen wurden soweit es möglich war zu 1,5 % in Wasser gelöst. Substanzen, die in dieser Konzentration nicht vollständig gelöst werden konnten, wurden in gesättigter Lösung verwendet. Alle Reaktionen wurden 1. mit den so erhaltenen Lösungen 2. mit Zusatz von Natronlauge und Salzsäure zu diesen Lösungen angestellt. Es wurde jeweils 1 ccm der Untersuchungslösung verwendet. Die Aenderung der Reaktion geschah durch Zugaben von 5 Tropfen n/10 HCl beziehungsweise n/10 NaOH zu 1 ccm der Versuchslösung. Die Reagentien wurden zu diesen tropfenweise zugefügt, wobei bis zu 6 Tropfen gegangen wurde. Die Reagentien wurden in den allgemein üblichen unter sich sehr verschiedenen Reaktionen benützt.

Die Konzentrationen der verwandten Reagentien betrugen:

Trichloressigsäure		20 %
Quecksilberchlorid		5 %
Kaliumquecksilber-	$HgCl_2$	1,35 %
jodid	KJ	5 %
Gerbsäure		10 %
Natriumperchlorat		10 %
Kaliumferricyanid		10 %
Kaliumferrocyanid		10 %
Kaliumbichromat		5 %
Pikrinsäure		1 %
Sulfosalicylsäure		20 %

Zeichenerklärung für die Tabellen.

O: Neutrale Lösung.
A: Alkalische Lösung (Zusatz von n/10 Natronlauge).
S: Saure Lösung (Zusatz von n/10 Salzsäure).
XX: Fällung.
X: Trübung.
x: Kristallbildung.
(): Reaktion tritt nach mehrstündigem Stehen auf.
L: Lösung im Ueberschuß.
d': dunkel.

Wo nichts bemerkt ist und keine Zeichen aufgenommen sind, blieb die Versuchslösung unverändert.

Tabelle 1.

		Quecksilberchlorid	Kaliumquecksilberjodid	Acid. Tannicum	Trichloressigsäure	Natriumperchlorat	Kaliumferricyanid	Kaliumferrocyanid	Kaliumbichromat	Pikrinsäure	Sulfosalicylsäure
Aethylamin	O										
	A	XX weiß									
	S										
Diaethylamin	O										
	A		XX weiß								
	S										
Triaethylamin	O		XX L								
	A	XX gelb	(XX) weiß	XX hell							
	S		XX gelb								
Trimethylamin	O										
	A		X grau								
	S										
Tetraaethylamin	O	XX	XX gelb				XX grün	XX grün			
	A			XX L				— gelb			
	S										
Tetramethylamin	O	XX rötlich	XX weiß								— (gelb)
	A			XX L							
	S										
Isoamylamin	O	x wenig	XX							XX	
	A	XX	XX braun	XX		XX	XX	X	X		
	S										
Aethanolamin	O	XX		— braun					— gelb		
	A										
	S								— braun		
Triaethanolamin	O	XX teilw.		XX L					— gelb		
	A	löslich					— grün				
	S						— grün	— grün			
Aethylendiamin	O										
	A	XX weiß	XX weiß	XX L gelb					XX braun	xx weiß	xx weiß
	S										xx weiß
										xx gelb	xx weiß

Tabelle 2.

		Quecksilberchlorid	Kaliumquecksilberjodid	Acid. Tannicum	Trichloressigsäure	Natriumperchlon	Kaliumferricyanid	Kaliumferrocyanid	Kaliumbichromat	Pikrinsäure	Sulfosalicylsäure
Tyramin	O						— (grün)	— (braun)	X		
	A	XX L(XX)		— L							
	S										
Ephedrin	O	XX weiß									
	A		XX hell	XX weiß			xx h'gelb		gelbgrün		
	S	— hellgelb	— hellgelb			— grünl.		— h'grün			
Hordenin	O		XX weiß					— grünl.		XXXX weiß	
	A	XX gelb		XX weiß			— braun				
	S		XX weiß				XX h'grün	— h'grün	XX braun	— (X)	
Sympatol	O								— (braun)		
	A	XX dunkel		XX L		XX weiß	— (gelb)		— (gelb)		
	S	XX dunkel						— (grün)	— (d'rot)		
Adrenalin	O		xx	Fluordsz.		Fluoresz.	xx brann	xx braun	— weinrot	X	xx
	A		— dunkel	XX grau L	— braun	— dunkel				— (braun)	— rot
	S										
Adrenalon	O	XX			xx		XX braun	XX (L)	XX rot		
	A		braunrot	XX grau L	— gelb	gelbbrau	— braun	— rot		— braun	— gelb
	S										
N-diaethyl-Adrenalon	O	XX						— d'grün	braun (XX)	xx	
	A		XX L (XXXX)	XX grau L	— gelb	— gelb	— grün	— (braun)	— rot	— rot	— gelb
	S										
Novokain	O	XX L	XX	X L				— grün	— (X)	XXXX	
	A	XX				XX weiß					
	S										

Tabelle 3.

		Quecksilberchlorid	Kaliumquecksilberjodid	Acid. Tannicum	Trichloressigsäure	Natriumperchlorat	Kaliumferricyanid	Kaliumferrocyanid	Kaliumbichromat	Pikrinsäure	Sulfosalicylsäure
Piperidin	O	XX	XX L	XX L braun			— rot		— gelb		
	A		XXXX	XX L							
	S	XX					— gelb		— gelb		
Pyridin	O	XX	XX L	XX L							
	A			XX L							
	S										
Collidin	O	XX	XX L (xx)	XX L				— grün			
	A			XX L							
	S		XX								
Pyrrol	O	XX weiß			gelb (XX)		(XX grün)		(XX braun)	(XX braun)	(XX dkl.)
	A	XX weiß	XXXX gelb	— braun	gelb (XX)	— (rosa)	(XX grün)	(XX dkl.)	XX schw.	X (XX gelb)	(XX grün)
	S	XX weiß	XX weiß	(XX schwarz)	(XX braun)	(XXd'grün)	(XX)braun	(XX dkl.)	(XXschw.)	X (XX gelb)	(XX grün)
Chinolin	O	XXXX weiß	XX gelb	XX weiß			xx gelb	XXXX orng.			
	A	— (XX) gelb	XXXX weiß	XXXX gelb							
	S	XX weiß	XX gelb					XX orang.		XXXX gelb	
Nikotin	O	xx	XX gelb	XX			XX grün	XX	— braun	XX	
	A			XX L							
	S										
Atropin	O		XX weiß	— braun	XX weiß					XX (gelb) xx	
	A	XX gelb	XX weiß	XX weiß					— grün		
	S		XX weiß			—hellblau		XX grün		XX gelb (xx)	
N-Methylatropin	O	XX	XX L		XX (L)					XX (L)	
	A			XX L							
	S			XX				XX		XX (L)	
Perkain	O	XX	XX	XX L	XX	XX L	XX	XXXX	XX L	XX	XX L
	A			XX		XX	XXXX		XX		XX weiß
	S			XX							

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549608_0053

Tabelle 4.		Quecksilberchlorid	Kaliumquecksilberjodid	Acid. Tannicum	Trichloressigsäure
Acetamid	O				
	A				
	S				
Novonal	O	X	XX weiß		XX L
	A		XX		
	S				
Diallylessigsäuredimethylamid	O	XX	XX L	XX L	XX
	A				
	S		XX	weiß	
Diallylessigsäuredimethylamid	O	XX		XX L	XX L
	A				
	S		XX L		
Benzamid	O				
	A	XX weiß	XX		
	S				
Benzoesäurediaethylamid	O		XX L	XX (L)	XX (L)
	A				
	S		XX		
Trimethyloxygallussäurediaethylamid	O			XX L	XX L
	A				
	S		XX L		
Phthalimid	O	XX (L)			
	A				
	S				
Phthalsäureamid	O	XX L			
	A		X braun		
	S				
Phthalsäurediaethylamid	O		X L (XX)	XX L	XX L
	A				
	S		XX		
Bernsteinsäuredidiaethylamid	O	xx		XX L	XX
	A				
	S		XX		
Fumarsäurediaethylamid	O	XX		XX L	XX L
	A				
	S		XX L		
Acetanilid	O				
	A				
	S				

Natrium-perchlorat	Kaliumferri-cyanid	Kalium-ferro-cyanid	Kalium-bichromat	Pikrinsaure	Sulfosali-cylsäure
	— (grün)				
	— (grün)	blaugrün	— hellbraun		

Tabelle 5.		Quecksilberchlorid	Kaliumquecksilberjodid	Acid. Tannicum	Trichloressigsäure
Anilin	O				
	A	XXXXgelb		—braun (XX)	
	S				
Monomethylanilin	O	XX weiß	— violett		
	A	XX gelb	— (grün)	— gelblich	
	S			— gelb	
Aethylanilin	O	X weiß (XX)			
	A	XX gelb		— gelb	X
	S				
Diaethylanilin	A				
	O	XX gelb		— gelb	
	S		XX hell		
Benzylanilin	A				
	O	XX gelb	XX gelb	— gelb (XX)	
	S				
Diphenylanilin	A				
	O	XX gelb		— braun	
	S				
Amidophenol	O		— (braun)	— (braun)	
	A	— blau (XX)	— blau (XX)	— blau (XX)	— blau (XX)
	S				
Diamidophenol	O	— rosa		— gelb	— gelb
	A	— gelb	— blau	— D'grün	— braun
	S	— braun	— braun	— braun	— braun
α-Naphthylanilin	O	— gelb			— (xx)
	A				
	S				
β-Naphthylamin	O	XX			
	A				
	S				
β-Tetrahydronaphthylamin	O	XXXX	XX L (XX)	—(XX braun)	
	A		xx	XX L	
	S				

Natrium-perchlorat	Kaliumferri-cyanid	Kalium-ferro-cyanid	Kaliumbi-chromat	Pikrinsäure	Sulfosali-cylsäure
	— (XX dunk.)	— (XX gelb)	— (XX dunk.)	xx	
	XX rot	— grün	— grün		
— hellblau	XX grün	— grün	XX dunkel		
	—(XX dunk.)	— (grün)	— (XX dunk.)		xx
— (grün)	XX dunkel	— (blau)	— (grüngelb)	— (gelb)	xx
	— grün	— (grün)	XX dunkel	—(XX braun)	x wenig
	— (XX blau)		— (XX grün)		xx blass rosa
	X rotgelb	X L	— grün		
	(XX blau)		— (XX blau)		
		— (XX hell)		— (XXbraun)	
	— gelb		— gelb		
		— (grün)			
		— rosa			
	— gelb		— grüngelb		
		— (grün)			
	— gelb		— grüngelb		
		— (blau)	— d'grün		
	— braun	XXXX dunk.	XX braun		
— blau (XX)	— blau (XX)	— blau (XX)	— blau (XX)	— blau (XX)	— blau (XX)
	— d'grün (X)	— grün	— violett		
	XX braun	— rot	XX schwarz	— gelb	— gelb
		— grün		— grün	— braun
— d'blau					
— braun	— braun		— braun	— braun	
	— (XX)	— (XX dunk.)	— (XX)	xx	
	— grün (X)	— grün	—(XX)	xx	
	— (XX)	—(XX braun)	— (XX)	XX (xx)	

Tabelle 6.		Quecksilberchlorid	Kalium-quecksilberchlorid	Acid. Tannicum	Trichloressigsäure
Hydrazin	O	XX		XX L (braun)	
	A	XX d'grau		— braun	
	S				
Phenylhydrazin	O	XX	(XX)	— braun(XX)	
	A	XXXX	XX d'grau		
	S			— braun	
Dibenzoyl-hydrazin	O	XX			
	A				
	S				
Phenyldimethyl-pyrazolon	O	XX weiß	XX L	XXXX weiß	XX weiß
	A	XX gelb		— braun	X
	S	X			XX weiß
Semicarbazid	O				
	A	XX grau	XX grau	XX gelb	
	S				
Hydroxylamin	O				
	A	XX d'grau	— d'grau		
	S				
Cardiazol	O	XX		XX L	
	A				
	S				
Coffein	O	xx		XX L	
	A				
	S				
Evipan	O		xx	XX L (XX)	XX
	A				
	S		XX		

Natrium-perchlorat	Kaliumferri-cyanid	Kalium-ferro-cyanid	Kalium-bichromat	Pikrinsäure	Sulfosali-cylsäure
	— grüngelb	— gelb	XX	xx	
	— gelb			— d'rot	
	XX grün	(xx rot)	XX	— braun	— braun
				— braunrot	
					— d'braun
				XX gelb	
		(XX blau)			
XX weiß	(XX gelb)	XX weiß	XX orange	XX gelb	
	(X)	— gelb	XX braun		
	— rot	— gelb	— (XX gelb)	— orange	
		— (grün)	— grün		
	— grün		XX L (XX)		
	— gelb	— rotgelb	— d'braun	— rotgelb	
xx					
(XX)	XX	xx gelb	XX	XX	XX
	XX L				
XX	XX	XX			

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Amine.

Tabelle 1.

Als Fällungsmittel erwiesen sich in erster Linie die Quecksilbersalze und das Tannin wirksam. Dabei zeigt sich für die Fällbarkeit einmal die Art des organischen Substituenten, zum anderen die Zahl der an dem Stickstoff sitzenden organischen Ketten von Wichtigkeit. So ist die Fällbarkeit von Trimethylamin sowie von Tetramethylamin geringer als die der entsprechenden Aethylverbindungen; ebenso ist (vgl. die Aethylamine) das tertiäre Amin leichter fällbar als das primäre und das sekundäre. Wie das Beispiel des leicht fällbaren Isoamylamins zeigt, kann auch durch die Länge einer Kette die geringe Zahl der Substitutionen ausgeglichen werden. Es geht somit die allgemeine Fällbarkeit und die allgemeine Wirksamkeit insofern parallel, als auch für die allgemeine Wirksamkeit dieselben Unterschiede gelten, die soeben für die Fällbarkeit aufgestellt worden sind.

Bei den besprochenen primären, sekundären und tertiären Aminen wird die Fällbarkeit durch alkalische Reaktion gefördert. Im Gegensatz dazu zeigt sich nun die quarternäre Base (vgl. Tetraaethylamin) bei neutraler Reaktion fällbar, während wenigstens die metallhaltigen Fällungsmittel bei alkalischer Reaktion unwirksam sind. Diese Unterschiede des Reaktioneinflusses beweisen übrigens, daß die Fällung bei Reaktionsänderung nicht etwa durch eine Ausfällung des Reaktionsmittels als solchen zustande kommt, sondern an dessen Reaktion mit dem Amin gebunden ist.

Neben den Quecksilbersalzen waren hier auch die beiden Eisendoppelsalze (Kaliumferri- und Kaliumferrocyanid) wirksam. Diese etwas andersartige und etwas stärkere Fällbarkeit des quarternären Salzes kann jedoch mit seiner ebenfalls andersartigen spezifischen Wirksamkeit auf die motorischen Nervenendigungen nicht in Beziehung gebracht werden, da auch das mit der längeren Kette substituierte primäre Isoamylamin eine ähnliche Verstärkung der Wirksamkeit aufweist, obwohl über eine curareartige Wirksamkeit

des Isoamylamins nichts bekannt ist. Auch das Verhalten gegenüber Tannin zeigt nur diese allgemeine Fällbarkeitserhöhung durch zunehmende Einführung von CH_3-Gruppen. Eine offensichtliche besondere chemisch-physikalische Reaktionsfähigkeit, die mit einer spezifischen curareartigen Wirkung zusammengehen würde, kann somit nicht festgestellt werden.

Aromatisch substituierte Amine.

Tabelle 2.

Bei diesen, abgesehen vom Novokain, alle mehr oder weniger sympathisch erregend wirkenden Stoffe muß es erklärlicherweise zuerst darauf ankommen, eine Beziehung zu dieser sympathischen Wirksamkeit zu suchen. Unter diesem Gesichtspunkt ist vielleicht bemerkenswert, daß die beiden stärksten sympathisch erregenden Mittel Adrenalin und Adrenalon sich von den anderen durch ihre neutrale Fällbarkeit durch die Eisenkomplexsalze herausheben; doch dürfte diese Reaktion auch hier wie bei dem ebenfalls gleichreagierenden und nicht den Sympathicus erregenden Tetraaethylamin nichts mit dieser spezifischen, sondern allerhöchstens mit der allgemeinen starken Wirksamkeit dieser Stoffe zu tun haben. Eindeutiger scheint dagegen die Fällbarkeit mit Pikrinsäure zu sein, die bei den tertiären Stickstoff enthaltenden Basen (Hordenin, N-Diaethyladrenalon und Novokain) besonders stark auftritt, in Uebereinstimmung mit den einleitend erwähnten Ergebnissen von Haffner. Im übrigen zeigen die Fällungsreaktionen in dieser Gruppe ein so buntes Bild, daß vorerst Beziehungen zu ihrem biologischen Verhalten nicht ersichtlich sind.

Stoffe mit ringförmig gebundenem Stickstoff (Alkaloide).

Tabelle 3.

Die Gruppe der alkaloidartigen Stoffe zeigt die bekannte leichte Fällbarkeit dieser Stoffe durch die verschiedenartigen Reagentien. Unerwarteterweise finden sich dabei keine wesentlichen Fällungsunterschiede zwischen Pyridin und dem durchhydrierten Piperidin; dagegen erhebliche zwischen dem Sechser-Ring Pyridin und dem Fünfer-Ring Pyrrol. Bemerkenswert ist auch die stark erhöhte Fällbarkeit von Chinolin gegenüber Pyridin.

Anilinderivate.

Tabelle 5.

Im großen und ganzen erweisen sich die anilinartigen Verbindungen weniger leicht fällbar, was vielleicht mit einem säuernden Einfluß des Phenylrestes auf den benachbarten Stickstoff zusammenhängt. Dafür spricht auch, daß die noch weniger basischen Amidophenole im ganzen gesehen noch weniger fällbar sind, und andererseits das β-Tetrahydronaphthylamin, in welchem der Stickstoff durch hydrierte Gruppen von dem ungesättigten Benzolkern getrennt ist, wieder stärkere Fällbarkeit aufweist. Die zahlreichen und vielfältigen Farbänderungen in dieser Gruppe hängen mit Redoxreaktionen der anilinartigen Stoffe zusammen, worauf hier nicht eingegangen werden soll.

Säureamide.

Tabelle 4.

Die am Stickstoff nicht alkylierten Säureamide zeigen durchweg eine sehr geringe Fällbarkeit durch die angewandten Reagentien, was man wohl mit der Abnahme der Basizität des Stickstoffes in Verbindung bringen darf. Mit Einführung von Alkyl-Gruppen an den Stickstoff (vgl. Diaethylamide und Dimethylamide) tritt wieder eine erhebliche Reaktionsfähigkeit mit unseren Fällungsmitteln ein.

Azo- und andere Verbindungen.

Tabelle 6.

Unter den verschiedenen hier zusammengefaßten Verbindungen fällt die Abnahme der Fällbarkeit des Hydrazins durch Einführung von Säuregruppen auf (Dibenzoylhydrazin), wogegen die Einführung des sauerstoffreien Phenylrestes die Fällbarkeit erhöht (Phenylhydrazin). Es steht dies in Uebereinstimmung mit der Beobachtung an den einfachen Aminen. Im Phenyldimethylpyrazolon ist die fällungshemmende Wirkung des Sauerstoffes durch die Phenyl- und Dimethylsubstitution wieder ausgeglichen. Einen Hinweis verdient auch vielleicht das übereinstimmende Verhalten der auch biologisch ähnlich wirkenden Stoffe Cardiazol und Coffein gegenüber Sublimat und Gerbsäure.

Zusammenfassung.

Die vorstehend geschilderten Versuche lassen die Bedeutung der Basizität des Stickstoffes für die Fällbarkeit der untersuchten Stickstoffverbindungen durch die angewandten Fällungsreagentien erkennen. In der Gruppe der einfachen aliphatisch oder aromatisch substituierter Amide hat sich auch eine gewisse Beziehung zur allgemeinen biologischen Wirksamkeit erkennen lassen.

Lebenslauf

Ich wurde am 10. Juni 1912 geboren als Tochter des Buchhändlers Carl Tränkle in Tübingen. Mein Vater fiel in der Sommeschlacht 1916. Meine Mutter Erna geb. Schreiber betreute meine Ausbildung, die ich ausschließlich in Tübingen genoß: von 1919 bis 1929 besuchte ich die (damals noch zehnklassige) Mädchenrealschule, von 1929 bis 1932 die Oberklassen der Oberrealschule und von 1932 bis 1937 die Universität. Im Wintersemester 1937/38 legte ich die ärztliche Staatsprüfung ab. Am 1. März begann ich mein praktisches Jahr, in dessen zweiter Hälfte ich vorliegende Arbeit abschloß.

Erna Tränkle.